

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 771 187 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
28.10.1998 Bulletin 1998/44

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 7/06**, A61K 7/48,
A61K 7/04, A61K 31/44
// (A61K31/44, 31:165)

(21) Numéro de dépôt: 95926403.7

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR95/00974

(22) Date de dépôt: 20.07.1995

(87) Numéro de publication internationale:
WO 96/02226 (01.02.1996 Gazette 1996/06)

(54) **NOUVEAU PRODUIT DE COMBINAISON COMPRENANT UN AGENT ANTIFONGIQUE ET DU CROTAMITON COMME POTENTIALISATEUR DE L'ACTIVITE DE L'AGENT ANTIFONGIQUE, ET COMPOSITIONS DERMATOLOGIQUES ET/OU COSMETIQUES LE COMPRENANT**

DURCH KOMBINATION EINES ANTIMYKOTISCHEN MITTELS UND CROTAMITON ALS VERSTÄRKER FÜR ANTIMYKOTISCH EFFEKT ENTHALTENDES NEUES PRODUKT UND DIESES ENTHALTENDE KOSMETISCHE UND/ODER DERMATOLOGISCHE ZUSAMMENSETZUNG

NOVEL COMBINATION PRODUCT COMPRISING AN ANTIFUNGAL AGENT AND CROTAMITON AS AN ANTIFUNGAL ACTIVITY ENHANCER AND DERMATOLOGICAL OR COSMETIC COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

• GOORIS, Eric
F-31450 Pompertuzat (FR)

(30) Priorité: 20.07.1994 FR 9408980

(74) Mandataire: Ahner, Francis et al
CABINET REGIMBEAU
26, avenue Kléber
75116 Paris (FR)

(43) Date de publication de la demande:
07.05.1997 Bulletin 1997/19

(73) Titulaire:
Pierre Fabre Dermo-Cosmetique
92100 Boulogne (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 070 525 EP-A- 0 566 495
FR-A- 2 618 072

(72) Inventeurs:
• LAGARDE, Isabelle
F-31520 Ramonville-Saint-Agne (FR)
• COUTELLE, Valérie
F-31680 Labarthe sur Leze (FR)
• NAVARRO, Roger
F-09100 Pamiers (FR)
• JEANJEAN, Michel
F-31320 Castanet-Tolosan (FR)

• POSTGRADUATE MEDICINE, vol. 91, no. 2, 1
Février 1992 pages 239-252, M. S. COHN
'Superficial fungal infections'
• DATABASE EMBASE (HOST STN) ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL
AN=94239351, U. SCHRODER
'Hauterkrankungen durch Bakterien und
Protozoen bei HIV-Infizierten.' &
ALLERGOLOGIE, vol. 17, no. 7, 1994 pages 303-
308,

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 771 187 B1

Description

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions utiles en dermatologie et/ou cosmétologie présentant une activité antifongique améliorée.

5 Le traitement des infections fongiques cutanées est assez limité par manque de thérapeutiques. Les problèmes associés à ces pathologies, effets secondaires, absence de réponse au traitement ou développement de la résistance des germes, sont une réalité du terrain.

Parmi les affections cutanées provoquées par des champignons, on distingue celles dues aux levures et celles dues aux dermatophytes.

10 Les infections cutanées provoquées par les levures *Pityrosporum* ou *Candida* sont en recrudescence notamment du fait de l'augmentation des allergies cutanées et de celui du nombre de patients présentant un syndrome d'immuno-déficience acquise.

En effet, les levures lipophiles *Pityrosporum orbiculare* et *Pityrosporum ovale* sont présentes en tant que saprophytes de la peau, mais lorsqu'elles se transforment sous leur forme active d'hyphe connue sous le nom de *Malassezia*
 15 *furfur*, on aboutit au pityriasis versicolor. Cette éruption très commune chez les jeunes adultes, se présente sous forme de petites surfaces circulaires avec desquamations blanches, rosées ou marrons. Les lésions se produisent au niveau du tronc, sur la partie proximale des bras ou des jambes et peuvent converger. La bonne implantation du germe est confirmée lorsqu'on assiste à une dépigmentation de la peau. Ceci est dû à la production d'un acide dicarboxylique, par la levure, qui résulte de l'inhibition de la tyrosinase. Cet effet, contraire à la synthèse de la mélanine, est inesthétique
 20 et constitue une des premières indications cliniques chez le patient, la colonisation cutanée par ce germe étant indolore.

Lors des traitements, il est essentiel que toutes les zones infestées soient incluses afin de s'assurer que le problème est éradiqué. Les patients soumis à une corticothérapie orale ou bien immunocompromis, peuvent développer une infestation massive. Lorsqu'une détection clinique n'est pas réalisée et que les stéroïdes topiques sont prescrits, une
 25 éruption accélérée peut être développée.

L'intérêt pour la dermatite séborrhéique a été relancé depuis la venue sur le marché du Kétoconazole, afin de traiter par voie orale et topique, les composantes inflammatoires de cette affection provoquée aussi par *Pityrosporum*. Ceci a mené à la reconnaissance d'une maladie écartée au départ mais reconnue maintenant comme le pityrosporum folliculitis. Sa manifestation principale est une folliculite du tronc de patients jeunes et moyennement âgés, et est fréquemment associée à la dermatite séborrhéique.
 30

Cette dernière se manifeste sous forme d'éruptions avec des desquamations grisâtres du cuir chevelu, des oreilles, des plis inguinaux, du tronc et du dos.

Les desquamations au niveau des plis des paupières et des narines, sont aussi une manifestation de l'atteinte par cette levure.

35 Il est probable que de très nombreux facteurs externes jouent un rôle en altérant les effets saprophytes de *Pityrosporum* dans le pityriasis versicolor et la dermatite séborrhéique, ce qui induit la modification du comportement cutané de la levure.

Les autres pathologies à levures sont les candidoses superficielles cutanéomuqueuses. *Candida albicans* est l'agent pathogène le plus souvent retrouvé mais d'autres espèces peuvent aussi être présentes.

40 Comme les espèces de *Candida* se multiplient aisément dans une atmosphère chaude et humide, les candidoses superficielles siègent au niveau des plis axillaires ou adjacents aux orifices corporels. Des plaques érythémateuses et humides sont visibles et peuvent donner lieu à des pustules aux margelles des lésions. Bien entendu, des facteurs favorisant, tels que le traitement par antibiotique à large spectre, les stéroïdes systémiques et autres molécules immunosuppressives, favorisent l'émergence de candidoses bucco-digestives.

45 Certains diabètes, l'hypoparathyroïdisme peuvent avoir comme conséquence des paronychies chroniques et nécessiter un traitement topique complémentaire.

Enfin, dans le cas d'immunité déficiente, on assiste à une réaction granulomateuse comme dans les cas de candidose digestive. Lorsque les malades sont sévèrement immunocompromis, on assiste à une dissémination à la fois systémique et cutanée de la levure.

50 Mis à part les effets irritants cités, une réponse immunologique a été décrite avec ces levures. Elle est d'ordre humoral et cellulaire. De hauts taux d'anticorps sériques anti-pityrosporum lors de pellicules, ont été démontrés.

De plus, la dermatite séborrhéique est plus commune chez des patients présentant un terrain atopique, dermatite atopique cervico-céphalique, avec présence d'Ig E spécifiques anti-pityrosporum orbiculaire dont le taux est hautement
 55 corrélé avec la sévérité de la maladie. En ce qui concerne les dermatophytoses, nous pouvons citer le pied d'athlète, les teignes ainsi que toutes les onychomycoses.

Face à l'ensemble de ces pathologies, peu de thérapeutiques sont réellement efficaces.

Les imidazolés nécessitent au minimum trois semaines d'un régime biquotidien, les lésions cutanées étant souvent très étendues, et le patient manque souvent de produit afin de traiter l'ensemble des lésions corporelles (visibles

notamment en lumière de Wood par présence d'une couleur jaune clair). L'utilisation du shampoing au kétoconazole a bien été évoquée pour améliorer l'application mais le patient peut manquer son traitement lorsqu'une grande surface du dos est impliquée. De plus, les imidazolés sont fongistatiques et la probabilité de résistance est donc élevée. EP-0 070 525 décrit des compositions comprenant un imidazole (I) et une autre substance choisie dans un groupe, lui-même

comportant le crotamiton lequel est utilisé dans une quantité suffisante pour dissoudre le composé (I).
Les autres traitements locaux tels que les shampoings à base de pyrithione de zinc, de sulfure de sélénium ou de coaltar, montrent que la rémission n'est pas complète après environ un mois de traitement.

Il existe donc un réel besoin pour un produit antifongique qui aurait différentes qualités telles que l'efficacité, la rapidité d'action et présentant une excellente tolérance cutanée.

La présente invention concerne donc un nouveau produit de combinaison, dont l'association synergique présente une activité antifongique améliorée, actif sur des souches généralement résistantes aux antifongiques usuels, notamment aux imidazolés comme l'éconazole.

La présente invention concerne également une composition dermatologique et/ou cosmétique comprenant ladite association synergique de produits.

La synergie peut être mise en évidence par le calcul des Fic Index (Fractional inhibitory Concentration Index) ou FFC d'un produit A qui se définit comme suit :

$$\text{FFCA} = \frac{\text{CMF du produit en association}}{\text{CMF du produit A seul}}$$

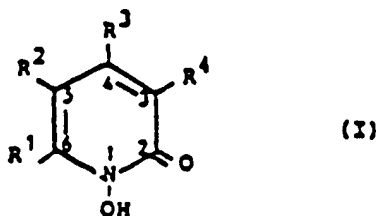
CMF définissant la concentration minimale de fongicide pour laquelle on obtient une diminution de 4. Log 10 de l'inoculum ensemencé en 5 minutes de contact à 20°C.

L'association de deux antifongiques A et B est synergique si la somme des FFC (ou FFC Index) (FFCA + FFCB) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FFC Index est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs d'Index comprises entre 0,75 et 1,1 et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2. Au-delà, l'association est considérée comme antagoniste.

Le nouveau produit selon l'invention consiste d'une part en un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de formule générale I



dans laquelle R₁ représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone,

l'un des restes R₂ et R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et

R₃ représente un reste alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone, et leurs sels physiologiquement acceptables, et d'autre part, du crotamiton, comme potentialisateur de l'activité antifongique de la 1-hydroxy-2-pyridone.

La composition dermatologique et/ou cosmétique selon l'invention contient pour sa part une association synergique de la 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale I, telle que définie ci-dessus, et du crotamiton, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Par saturé, on entendra un reste hydrocarboné ne contenant pas de liaisons multiples aliphatiques, telles que des liaisons éthyléniques ou acétyléniques.

De préférence, R1 est un reste alkyle ou cycloalkyle, et dans ce cas un reste cyclohexyle qui peut être lié au noyau pyridone par un alkylène, ou encore être substitué par un groupe alkyle.

5 R1 peut également représenter un radical aromatique ou un radical aromatique lié au noyau pyridone par un reste alkylène.

Le radical aromatique est avantageusement un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles.

10 Parmi les composés de formule générale I utiles selon la présente invention, on citera en particulier la 1-hydroxy-4-méthyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- ou -6-iso-heptyl-2-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-octyl- ou -6-iso-octyl-2-pyridone, en particulier sous forme de 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclo-hexylméthyl- ou -6-cyclohexyléthyl-2-pyridone, le reste cyclohexyle pouvant dans chaque cas porter encore un radical méthyle, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-pyridone, la 1-hydroxy-3,4-diméthyl-6-benzyl- ou -6-diméthylbenzyl-2-pyridone et la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(β -phényl-éthyl)-2-pyridone.

15 D'une manière préférentielle, la 1-hydroxy-2-pyridone est du ciclopirox (R1=cyclohexyl, R2=R4=H et R3=CH3) ou de l'octopirox (R1=2,4,4-triméthylpentyl, R2=R4=H et R3=CH3) ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, notamment leur sel d'éthanolamine.

20 L'intérêt des 1-hydroxy-2-pyridones réside dans leur action, au niveau du métabolisme protéique des levures ; c'est-à-dire après avoir pénétré dans la cellule et non au niveau de la synthèse de l'ergostérol, comme les imidazolés qui agissent au niveau pariétal.

Le crotamiton, ou N-éthyl-N-O-tolylcrotonamide a pour sa part été décrit comme scabicide, antiprurigineux et comme antifongique.

25 D'une manière avantageuse, le rapport pondéral 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton dans le produit de combinaison selon l'invention est compris entre 4/1 et 1/4, de préférence voisin de 1.

Les constituants du nouveau produit de combinaison selon l'invention sont destinés à être employés simultanément.

Toutefois, ils pourront également être employés en association séparément ou encore décalés dans le temps.

30 Un même rapport pondéral préférentiel entre la 1-hydroxy-2-pyridone de formule I, telle que définie ci-dessus et le crotamiton, sera recherché dans les compositions dermatologiques et/ou cosmétiques selon l'invention.

Selon cet aspect de la présente invention, l'association synergique telle que définie plus haut sera présente dans la composition à une teneur comprise entre 0,5 et 4 % en poids.

Les compositions sont de préférence sous la forme de shampooing, de lotion ou encore de solution aérosol.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention, sans aucunement en imiter la portée.

35 Dans ces exemples, on se référera aux tableaux en annexe qui résument l'activité fongicide des produits seuls et associés sur *Pityrosporum ovale* sauvage résistant à l'éconazole, et *Candida albicans* ATCC 9021.

EXEMPLE 1 : Association ciclopiroxolamine/crotamiton

40 Des souches de *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) ont été testées pour leur sensibilité vis-à-vis des principes actifs seuls ou bien en association selon l'invention.

Les souches sont issues du Laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier Régional de Rangueil de TOULOUSE (France) et une souche est éconazole résistante (éco-R). Elles ont été cultivées lors des essais sur milieu Dixon solide.

45 La technique utilisée est originale car elle utilise à la fois le principe de la technique de l'échiquier et celui de la norme Afnor par filtration sur membrane relative à la fongicidie avec un temps de contact germe-molécules de 5 minutes.

C'est une macro-méthode qui a donc été réalisée ici avec validations à chaque essai du témoin solvant des molécules (Tween® 20 %, éthanol 17 % dans l'eau distillée).

50 Ce solvant inhibe légèrement l'activité de la ciclopiroxolamine, et il faut donc s'attendre à de meilleurs résultats en pratique. Les autres témoins sont celui de la vigueur de la souche et de l'efficacité des produits seuls, soit :

- ciclopiroxolamine	4 %
- crotamiton	4 %

55

Le tableau 1 représente les moyennes géométriques de la réduction logarithmique sur deux *Pityrosporum ovale* sauvages dont une éco-R, le nombre d'essais ainsi que le pourcentage d'efficacité.

La norme Afnor considère qu'il y a fongicidie pour une réduction de 4 Log 10 de l'inoculum après 15 minutes de

contact.

Nous avons donc ici en cinq minutes de contact 100 % d'activité pour :

- Crotamiton 4 % (produit utilisé seul)

5

•

Crotamiton 2 %)

10

) (association synergique)

Ciclopiroxolamine 2 %)

15

et 50% d'activité pour

- Ciclopiroxolamine 4 % (produit utilisé seul)

20

Pour des raisons techniques de solubilisation de la molécule, nous avons considéré que les concentrations supérieures en ciclopiroxolamine tendraient vers les 100 % d'activité à environ 6 % de ciclopiroxolamine. Le FFC Index est donc inférieur à 0,7.

Le pH de l'ensemble de ces études se situe autour de 8.

EXEMPLE 2 : Association octopiroxolamine/crotamiton

25

L'association de l'octopirox avec le crotamiton a été testé selon la méthodologie de l'exemple 1 sur une souche *Pityrosporum ovale* éco-R et *C. albicans* ATCC 9021.

Le tableau 2 représente les résultats obtenus sur *P. ovale* éco-R après cinq minutes de contact pour l'association :

30

- crotamiton 1 % - octopirox 1 % pour lequel nous avons 100 % d'efficacité
- alors que les produits seuls à double ou quadruple concentrations sont moins actifs.

En effet, le crotamiton à 4 % donne une efficacité de 84 % et l'octopirox à 2 %, une efficacité de 45 %.

Nous voyons donc que le rapport des concentrations nous donne un FFC Index inférieur à 0,75.

35

Le même solvant a été utilisé et validé à chaque essai comme le spécifie la norme Afnor.

Ces Résultats ont été confirmés sur une levure de référence Afnor (*C.albicans* ATCC 9021). Les résultats sont reportés dans le tableau 3.

Les essais de l'exemple 2 ont été réalisés avec un pH plus basique = 9.

40

45

50

55

TABLEAU I

Produits concentra- tions (%) (ml/v)	CPO(4)	CPO(2)	CPO(2) Crota (0,5)	CPO(2) Crota (1)	CPO(2) Crota (2)	Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	2,05	0,43	1,11	2,90	4,09	0,03	0,77	3,77
n	7	7	3	7	3	7	7	3
% activité	50%	10%	25%	75%	100%	1%	20%	100%

CPO : ciclopirox olamine

Crota : crotamiton

Mg : moyenne géométrique du Log 10 de la réduction du nombre de germes

n : nombre d'essais indépendants

On voit une synergie pour CPO 2% / Crota 2% : les produits seuls, à double concentration CPO 4% ou Crota 4%, sont moins actifs que les produits associés moins concentrés.

TABLEAU 2

Produits (%)	Octo (2)	Octo (1) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	1,85	4,07	1,59	3,26
n	2	2	2	2
% activité	45%	100%	40%	83%
Octo: octopirox				

TABLEAU 3

Produits (%)	Octo (2)	Octo (1)	Octo (1) Crota (1)	Octo (0,5) Crota (1)	Octo (0,5) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	3,18	0,36	4,94	0,57	2,54	2,43	4,95
n	3	3	3	2	3	3	3
% activité	60%	7%	100%	10%	50%	50%	100%

EXEMPLE 3 : Shampoing

	Octopiroxolamine)	
5	ou) 0,5 à 2 %	
	Ciclopiroxolamine)	
	Crotamiton	0,5 à 2 %	
10	Décylglucoside (sol. 55 %)	10 g	
	Disodium cocoamphodiacetate (Sol. 38 %)	15 g	
	Cocamidopropyl bétaine (Sol. 30 %)		
15	Cocamide MEA	5 g	
	Propylèneglycol	2,5 g	
	Parfum, colorant		
20	Agent complexant		
	Eau déminéralisée	QSP	100 ml
	pH ajusté entre 7 et 9		
25			

EXEMPLE 4 : Shampoing

	Octopiroxolamine)	
35	ou) 0,5 à 2 %	
	Ciclopiroxolamine)	
	Crotamiton	0,5 à 2 %	
40	Laurylpolyglucose (sol. 50 %)	10 g	
	Disodium cocoamphodiproponate (Sol. 40 %)	8 g	
	Polysorbate 20	1 à 3 g	
45	Hydrogenated talloweth 60		
	Myristyl glycol	2 à 3 g	
	N-hydroxyethyl-acétamide (Sol. 70 %)	0,5-1,5 %	
50	Parfum complexant		
	Agent opacifiant		
	Eau déminéralisée	QSP	100 ml
55	pH ajusté entre 7 et 9		

EXEMPLE 5 : Shampoing

	Octopiroxolamine)	
5	ou) 0,5 à 2 %	
	Ciclopiroxolamine)	
	Crotamiton	0,5 à 2 %	
10	Décylglucoside (sol. 55 %)	6 g	
	Disodium cocoamphodiacetate (Sol. 38 %)		
	Cocamidopropyl diméthylamino Hydroxypropyl		
15	Hydrolyse collagène (Sol. 30 %) 7 g		
	Cocamide DEA	3 à 5 g	
	Glycérine	2 g	
20	Parfum, colorant		
	Eau déminéralisée	QSP	100 ml
	pH ajusté entre 7 et 9		

EXEMPLE 6 : Shampoing

30	Ciclopiroxolamine ou octopiroxolamine)	
) 0,5 à 2 %	
	Crotamiton)	
35	Alkyl éther sulfate de triéthanolamide		
	(Sol. à 30 %)	20 à 50 %	
	Dihydroxyéthanolamide d'acides gras		
40	de Coprah		
	Ethylène diamine disodique	0,15 %	
	Chlorure de sodium (qs viscosité)	1 %	
45	Parfum		
	Eau purifiée	QSP	100 g

Il est important de s'assurer que le pH de ces shampoings soit ajusté aux environs de 7-9 pour des raisons d'efficacité et de meilleure solubilisation des actifs. Il est bien évident que ces formules ne sont pas limitatives et qu'il est important de privilégier la compatibilité des tensio-actifs avec l'association 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton selon l'invention.

EXEMPLE 7 : Loti n capillaire

	Octopiroxolamine)
5	ou) 0,5 à 2 %
	Ciclopiroxolamine)
	Crotamiton	0,5 à 2 %
10	Chlorure de laurylpyridinium	0,01 à 0,100
	Diméthicone copolyol	0,10 à 0,50 %
	Parfum	QS
15	Mélange eau-alcool 30 % à 60 % Vol. QSP	100 ml

20

EXEMPLE 8 : Solution aérosol

	Octopiroxolamine)
25	ou) 0,5 à 2 %
	Ciclopiroxolamine)
	Crotamiton	0,5 à 2 %
30	Cyclométhicone	1 à 5 %
	Méthylol	30 ml
	N-hydroxyéthylacetamide 70 %	1 à 5 %
35	Alcool éthylique	50 ml
	Eau déminéralisée	QSP 100 ml
	Azote QSP 9 bars pour pressurisation en boîtier aérosol.	

40

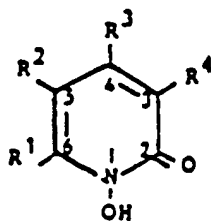
Revendications

45

1. Produit de combinaison caractérisé en ce qu'il consiste en l'association d'une part en un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de formule générale I :

50

55



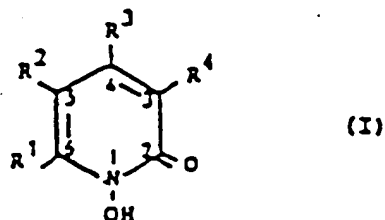
(I)

dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone, l'un des restes R_2 et R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et R_3 représente un reste alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone, et leurs sels physiologiquement acceptables, et d'autre part, du crotamiton, comme potentialisateur de l'activité de l'agent anti-fongique.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule générale I, R_1 est un reste alkyle ou cycloalkyle, ledit cycloalkyle pouvant être lié au noyau pyridone par un alkylène, ou encore substitué par un groupe alkyle.
3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule générale I, R_1 est un radical aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles, qui peut être lié au noyau pyridone par un reste alkylène.
4. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent antifongique de formule générale I est du ciclopirox ou de l'octopirox, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, notamment leur sel d'éthanolamine.
5. Produit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le rapport pondéral 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton est compris entre 4/1 et 1/4, de préférence voisin de 1.
6. Produit contenant un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de formule générale I, telles que définies dans les revendications 1 à 4, et du crotamiton, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des infections fongiques cutanées.
7. Composition dermatologique et/ou cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient l'association synergique d'une 1-hydroxy-2-pyridone et de crotamiton, telle que définie dans les revendications 1 à 5, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,5 et 4 % en poids de l'association synergique.

Claims

1. Combination product, characterized in that it consists of a combination of, on the one hand, an antifungal agent selected from 1-hydroxy-2-pyridones of general formula I:

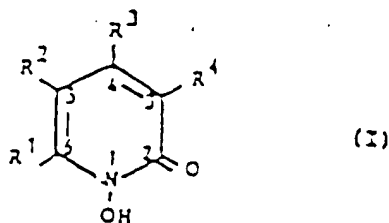


15 in which R₁ represents a saturated hydrocarbon-based residue having from 6 to 9 carbon atoms, one of the residues R₂ and R₄ represents a hydrogen atom and the other represents a hydrogen atom or a methyl or ethyl group, and R₃ represents an alkyl residue having 1 or 2 carbon atoms, and their physiologically acceptable salts, and, on the other hand, crotamiton, as potentiator of the activity of the antifungal agent.

- 20
2. Product according to Claim 1, characterized in that, in the general formula I, R₁ is an alkyl or cycloalkyl residue, it being possible for the said cycloalkyl residue to be linked to the pyridone ring via an alkylene, or alternatively to be substituted with an alkyl group.
 - 25 3. Product according to Claim 1, characterized in that, in the general formula I, R₁ is an aromatic radical, optionally substituted with one or more alkyl groups, which can be linked to the pyridone ring via an alkylene residue.
 4. Product according to Claim 1, characterized in that the antifungal agent of general formula I is ciclopirox or octopirox, as well as their physiologically acceptable salts, in particular their ethanolamine salt.
 - 30 5. Product according to one of Claims 1 to 4, characterized in that the 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton weight ratio is between 4/1 and 1/4, preferably close to 1.
 6. Product containing an antifungal agent selected from the 1-hydroxy-2-pyridones of general formula I, as defined in Claims 1 to 4, and crotamiton, as a combination product for a simultaneous or separate use, or for use spread out over time, for the treatment of fungal skin infections.
 - 35 7. Dermatological and/or cosmetic composition, characterized in that it contains a synergistic combination of a 1-hydroxy-2-pyridone and crotamiton, as defined in Claims 1 to 5, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
 - 40 8. Composition according to Claim 7, characterized in that it contains between 0.5 and 4% by weight of the synergistic combination.

45 Patentansprüche

1. Kombinationsprodukt, dadurch charakterisiert, daß es aus einer Kombination von einerseits einem antimykotischen Mittel besteht, das unter den 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I ausgewählt wird:



15 wobei R₁ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen darstellt, einer der Reste R₂ und R₄ ein Wasserstoffatom darstellt und der andere ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, und R₃ einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen darstellt, und ihren physiologisch verträglichen Salzen, und andererseits von Crotamiton als Aktivitätsverstärker der antimykotischen Mittels.

- 20
2. Produkt nach Anspruch 1, dadurch charakterisiert, daß in der allgemeinen Formel I R₁ ein Alkyl- oder Cycloalkylrest ist, wobei der Cycloalkylrest durch ein Alkyl an den Pyridon-Kern gebunden oder durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann.

25

 3. Produkt nach Anspruch 1, dadurch charakterisiert, daß in der allgemeinen Formel I R ein aromatischer Rest ist, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Alkylgruppen, der an den Pyridon-Kern durch einen Alkylrest gebunden sein kann.

30

 4. Produkt nach Anspruch 1, dadurch charakterisiert, daß das antimykotische Mittel der allgemeinen Formel I Cidopirox oder Octopirox ist, oder deren physiologisch verträgliche Salze, insbesondere ihr Ethanolamin-Salz.
 5. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch charakterisiert, daß das Gewichtsverhältnis 1-Hydroxy-2-pyridon/Crotamiton zwischen 4/1 und 1/4 liegt, bevorzugt in der Nähe von 1.

35

 6. Produkt, das ein unter den 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I, wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, ausgewähltes antimykotisches Mittel und Crotamiton enthält, als Kombinationsprodukt zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verwendung für die Behandlung von Haut-Pilzinfektionen.

40

 7. Dermatologische und/oder kosmetische Zusammensetzung, dadurch charakterisiert, daß sie die synergistische Kombination eines 1-Hydroxy-2-pyridons und von Crotamiton enthält wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten.

45

 8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch charakterisiert, daß sie zwischen 0,5 und 4 Gew.-% der synergistischen Kombination enthält.

PATENTS ACT 1977

and

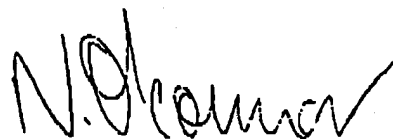
PATENTS (AMENDMENT) RULES 1987

I, Norval O'CONNOR PhD,

translator to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way,
Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declare that
I am conversant with the French and English languages and that
to the best of my knowledge and belief the accompanying document
is a true translation of the text on which the European Patent
Office intends to grant or has granted European Patent
No. 0,771,187

in the name of Pierre Fabre Dermo-Cosmetique

Signed this 14th day of January 1999



N. O'CONNOR

For and on behalf of RWS Group plc

The present invention relates to novel compositions which are useful in dermatology and/or cosmetology, these compositions having improved antifungal activity.

5 The treatment of cutaneous fungal infections is fairly limited due to a lack of therapies. The problems associated with these pathologies - side effects, absence of a response to the treatment or the development of resistance to the microorganisms - are a
10 reality of the field.

Among the skin complaints caused by fungi, those due to yeasts and those due to dermatophytes are distinct.

15 Skin infections caused by *Pityrosporum* or *Candida* yeasts are once again on the upsurge, in particular due to the increase in skin allergies and to that of the number of patients with an acquired immunodeficiency syndrome.

Specifically, the lipophilic yeasts
20 *Pityrosporum orbiculare* and *Pityrosporum ovale* are present as skin saprophytes, but when they transform into their active hypha form known under the name of *Malassezia furfur*, this results in pityriasis versicolor. This eruption, which is very common in
25 young adults, takes the form of small circular areas with white, pink or brown desquamations. The lesions appear on the trunk, on the proximal part of the arms or the legs and can converge. Good implantation of the microorganism is confirmed when depigmentation of the
30 skin is observed. This is due to the production of a dicarboxylic acid by the yeast, which results from the inhibition of tyrosinase. This effect, which is counter to melanin synthesis, is aesthetically unpleasant and constitutes one of the first clinical indications in
35 the patient, since colonization of the skin by this microorganism is painless.

During treatments, it is essential for all of the regions infested to be included in order to ensure that the problem is eradicated. Patients, subjected to

- 2 -

oral corticoid or immunodeficient therapy, can develop a massive infestation. When a clinical detection is not made and when topical steroids are prescribed, an accelerated eruption can be developed.

5 Interest in seborrhoeic dermatitis has been rekindled since the arrival on the market of ketoconazole, for the oral and topical treatment of the inflammatory components of this complaint, which is also caused by *Pityrosporum*. This has led to the
10 recognition of a disease which was initially disregarded, but is not recognized as pityrosporum folliculitis. Its main manifestation is a folliculitis of the trunk of young and middle-aged patients, and is frequently associated with seborrhoeic dermatitis.

15 The latter complaint is in the form of eruptions with greyish desquamations of the scalp, the ears, the inguinal folds, the trunk and the back.

Desquamations on the folds of the eyelids and the nostrils are also a manifestation of attack by this
20 yeast.

It is probable that a very large number of external factors play a role by adversely affecting the saprophytic effects of *Pityrosporum* in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis, which induces a
25 change in the skin behaviour of the yeast.

The other yeast pathologies are cutaneo-mucous superficial candidiases. *Candida albicans* is the pathogenic agent most often encountered, but other species can also be present.

30 Since *Candida* species multiply readily in a hot and humid atmosphere, superficial candidiases locate themselves in the axillary folds or adjacent to the body orifices. Erythematous and humid patches are visible and can give rise to pustules at the margins of the
35 lesions. Needless to say, promoting factors, such as treatment with broad-spectrum antibiotics, systemic steroids and other immunosuppressant molecules, promote the emergence of bucco-digestive candidiases.

- 3 -

Certain forms of diabetes, hypoparathyroidism, can have as a consequence chronic paronychias and require an additional topical treatment.

5 Lastly, in the case of immunodeficiency, a granulomatous reaction is observed, as in the case of digestive candidiasis. When the patients are severely immunodeficient, both systemic and cutaneous dissemination of the yeast is found.

10 Besides the irritant effects cited, an immunological response has been described with these yeasts. This is of humoral and cellular order. High levels of anti-pityrosporum serum antibodies during dandruff have been demonstrated.

15 Furthermore, seborrheic dermatitis is most common in patients with an atopic terrain, cervico-cephalic atopic dermatitis, with the presence of specific anti-pityrosporum orbiculare IgE, the level of which is highly correlated with the severity of the disease. As regards dermatophytoses, mention may be
20 made of athlete's foot, tinea and all forms of onychomycosis.

Few treatments are genuinely effective against this array of pathologies.

25 Imidazole compounds require at least three weeks of a twice-daily regime, the skin lesions often being very extended, and the patient often does not have enough product to treat all of the body lesions (which are visible in particular under black light by the presence of a pale yellow colour). The use of
30 shampoo containing ketoconazole has indeed been put forward to improve the application, but the patient's treatment may fail if a large area of the back is involved. Furthermore, imidazole compounds are fungistatic and the probability of resistance is thus
35 high. EP 0,070,525 describes compositions comprising an imidazole (I) and another substance chosen from a group which its 1f comprises crotamiton, which is used in an

amount which is sufficient to dissolve the compound (I).

The other local treatments, such as shampoos based on zinc pyrithione, selenium sulphide or coal tar show that remission is not complete after treatment for about one month.

There is thus a real need for an antifungal product which has various qualities such as efficacy, speed of action and excellent skin tolerance.

The present invention thus relates to a novel combination product, the synergistic combination of which has improved antifungal activity, and which is active on strains that are generally resistant to the usual antifungal agents, in particular to imidazole compounds such as econazole.

The present invention also relates to a dermatological and/or cosmetic composition comprising the said synergistic combination of products.

The synergism can be demonstrated by calculating the Fic (fractional inhibitory concentration) or FFC index of a product A which is defined as follows:

$$\text{FFCA} = \frac{\text{MFC of the combination product}}{\text{MFC of product A alone}}$$

MFC defining the minimum fungicidal concentration for which a 4.Log 10 decrease of the inoculum inoculated in 5 minutes of contact at 20°C is obtained.

The combination of two antifungal agents A and B is synergistic if the sum of the FFCs (or FFC index) (FFCA + FFCB) is less than or equal to 0.75.

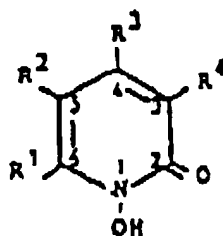
The lower the value of the FFC index, the greater the synergism.

It is considered that there is simple additivity for index values of between 0.75 and 1.1 and

- 5 -

indifference in the interval between 1.1 and 2. Beyond this, the combination is considered as antagonistic.

The novel product according to the invention consists, on the one hand, of an antifungal agent
5 selected from the 1-hydroxy-2-pyridones of general formula I



10

in which R₁ represents a saturated hydrocarbon-based residue containing from 6 to 9 carbon atoms,
15 one of the residues R₂ and R₃ represents a hydrogen atom and the other represents a hydrogen atom or a methyl or ethyl group, and
R₄ represents an alkyl residue containing 1 or 2 carbon atoms,
20 and their physiologically acceptable salts,
and, on the other hand, crotamiton, as a potentiator of the antifungal activity of 1-hydroxy-2-pyridone.

The dermatological and/or cosmetic composition according to the invention contains, for its part, a
25 synergistic combination of 1-hydroxy-2-pyridone of general formula I as defined above, and crotamiton, with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The term saturated will be intended to mean a
30 hydrocarbon-based residue containing no aliphatic multiple bonds, such as ethylenic or acetylenic bonds.

Preferably, R₁ is an alkyl or cycloalkyl residue, and, in this case, a cyclohexyl residue which can be linked to the pyridone ring via an alkylene, or
35 alternatively which can be substituted with an alkyl group.

- 6 -

R1 can also represent an aromatic radical or an aromatic radical linked to the pyridone ring via an alkylene residue.

The aromatic radical is advantageously a phenyl group, optionally substituted with one or more alkyl groups.

Among the compounds of general formula I which are useful according to the present invention, mention will be made in particular of 1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-isoheptyl-, -6-n-heptyl- or -6-isoheptyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-octoyl- or -6-isooctyl-2-pyridone, in particular in the form of 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2 pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- or -6-cyclohexylethyl-2-pyridone, it being possible in each case for the cyclohexyl residue also to bear a methyl radical, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-3,4 dimethyl-6-benzyl- or -6-dimethylbenzyl-2-pyridone and 1-hydroxy-4-methyl-6-(β -phenylethyl)-2-pyridone.

Preferably, the 1-hydroxy-2-pyridone is ciclopirox (R1 = cyclohexyl, R2 = R4 = H and R3 = CH3) of octopirox (R1 = 2,4,4-trimethylpentyl, R2 = R4 = H and R3 = CH3), as well as their physiologically acceptable salts, in particular the ethanolamine salts thereof.

The advantage of the 1-hydroxy-2-pyridones lies in their action, on the proteic metabolism of the yeasts; i.e. after they have penetrated into the cell rather than into the synthesis of ergosterol, like the imidazole compounds which act at the parietal level.

Crotamiton, or N-ethyl-N-O-tolylcrotonamide, has, for its part, been described as a scabicide, an antipruriginous agent and as an antifungal agent.

Advantageously, the 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton weight ratio in the combination product according to the invention is between 4/1 and 1/4, preferably close to 1.

- 7 -

The constituents of the novel combination product according to the invention are intended to be used simultaneously.

However, they may also be used in combination
5 separately or offset over time.

The same preferred weight ratio between the 1-hydroxy-2-pyridone of formula I as defined above, and the crotamiton will be desired in the dermatological and/or cosmetic compositions according to the
10 invention.

According to this aspect of the present invention, the synergistic combination as defined above will be present in the composition in a proportion of between 0.5 and 4% by weight.

15 The compositions are preferably in the form of a shampoo, a lotion or an aerosol solution.

The examples which follow are intended to illustrate the invention without limiting its scope in any way.

20 In these examples, reference will be made to the attached tables which summarize the fungicidal activity of the products, alone and combined, on econazole-resistant wild-type *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans* ATCC 9021.

25 EXAMPLE 1 : Ciclopiroxolamine/crotamiton combination
Malassezia furfur (*Pityrosporum ovale*) strains were tested for their sensitivity with respect to the active principles, alone or in combination, according
30 to the invention.

The strains are obtained from the Parasitology Laboratory of the Regional Hospital Centre of Rangueil, Toulouse (France) and a strain is econazole-resistant (eco-R). They were cultured during the tests on solid
35 Dixon medium.

The technique used is original since it uses both the principle of the chessboard technique and that of the Afnor standard by membran filtration relative

- 8 -

to the fungicidal nature, with a microorganism-molecule contact time of 5 minutes.

This is a macro-method which was thus carried out here, with validations, in each test, of the solvent control for the molecules (20% Tween®, 17% ethanol in distilled water).

This solvent mildly inhibits the activity of ciclopiroxolamine, and better results should thus be expected in practice. The other controls are that of the vigour of the strain and of the efficacy of the products alone, i.e.:

- ciclopiroxolamine	4%
- crotamiton	4%

Table 1 represents the geometric averages of the logarithmic reduction on two wild-type *Pityrosporum* ovale strains, one of which is eco-R, the number of tests and the percentage of efficacy.

The Afnor standard considers that there is a fungicidal nature for a 4 Log 10 reduction of the inoculum after contact for 15 minutes.

We therefore have here after five minutes of contact 100% activity for:

• Crotamiton 4%	(product used alone)
Crotamiton 2%)
•)(synergistic combination)
Ciclopiroxolamine 2%)

and 50% activity for

• Ciclopiroxolamine 4%	(product used alone)
------------------------	----------------------

For technical reasons of solubilization of the molecule, we considered that the higher concentrations of ciclopiroxolamine would tend towards 100% activity at about 6% ciclopiroxolamine. The FFC index is thus less than 0.7.

The pH in all of these studies is around 8.

EXAMPLE 2 : Octopiroxolamine/crotamiton combination

5 The combination of octopirox with crotamiton was tested according to the methodology of Example 1 on an eco-R *Pityrosporum ovale* strain and *C. albicans* ATCC 9021.

10 Table 2 represents the results obtained on eco-R *P. ovale* after five minutes of contact for the combination:

- crotamiton 1%/octopirox 1%, for which there is 100% efficacy
- whereas the products alone at twofold or fourfold concentrations are less active.

15 Specifically, crotamiton at 4% gives an efficacy of 84% and octopirox at 2% gives an efficacy of 45%.

It is thus seen that the concentration ratio gives an FFC index of less than 0.75.

20 The same solvent was used and checked in each test, as specified in the Afnor standard.

These results were confirmed on an Afnor reference yeast (*C. albicans* ATCC 9021). The results are given in Table 3.

25 The tests in Example 2 were carried out with a more basic pH = 9.

- 10 -

TABLE 1

Products concentra- tions (%) (m/v)	CPO (4)	CPO (2)	CPO (2) Crota (0.5)	CPO (2) Crota (1)	CPO (2) Crota (2)	Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	2.05	0.43	1.11	2.90	4.09	0.03	0.77	3.77
n	7	7	3	7	3	7	7	3
% activity	50%	10%	25%	75%	100%	1%	20%	100%

5 CPO: cicliopiroxolamine

Crota: crotamiton

Mg: geometric mean of Log 10 of the reduction of the number of microorganisms

n: number of independent tests

Synergism is seen for CPO 2%/Crota 2%: the products alone, at twofold concentration CPO 4% or Crota 4%, are less active than the less concentrated combined products.

10

- 11 -

TABLE 2

Products (%)	Octo (2)	Octo (1) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	1.85	4.07	1.59	3.26
n	2	2	2	2
% activity	45%	100%	40%	83%

5 Octo: octopirox

TABLE 3

Products (%)	Octo (2)	Octo (1)	Octo (1) Crota (1)	Octo (0.5) Crota (1)	Octo (0.5) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	3.18	0.36	4.94	0.57	2.54	2.43	4.95
n	3	3	3	2	3	3	3
% activity	60%	7%	100%	10%	50%	50%	100%

- 12 -

EXAMPLE 3: Shampoo

Octopiroxolamine)
or) 0.5 to 2%
Ciclopiroxolamine)
Crotamiton	0.5 to 2%
Decylglucoside (55% sol.)	10 g
Disodium cocoamphodiacetate (38% sol.)	15 g
Cocamidopropylbetaine (30% sol.)	
MEA cocamide	5 g
Propylene glycol	2.5 g
Fragrance, dyc	
Complexing agent	
Demineralized water	qs
pH adjusted to between 7 and 9	100 ml

5 EXAMPLE 4 : Shampoo

Octopiroxolamine)
or) 0.5 to 2%
Ciclopiroxolamine)
Crotamiton	0.5 to 2%
Laurylpolyglucose (50% sol.)	10 g
Disodium cocoamphodipropionate (40% sol.)	8 g
Polysorbate-20	1 to 3 g
Hydrogenated talloweth 60	
Myristyl glycol	2 to 3 g
N-hydroxyethylacetamide (70% sol.)	0.5-1.5%
Fragrance, complexing agent	
Opacifier	
Demineralized water	qs
pH adjusted to between 7 and 9	100 ml

- 13 -

EXAMPLE 5: Shampoo

Octopiroxolamine)
or) 0.5 to 2%
Ciclopiroxolamine)
Crotamiton	0.5 to 2%
Decylglucoside (55% sol.)	6 g
Disodium cocoamphodiacetate (38% sol.)	
Cocamidopropyl dimethylaminohydroxypropyl	
Collagen hydrolysis [sic] (30% sol.)	7 g
DEA cocamide	3 to 5 g
Glycerol	2 g
Fragrance, dye	
Demineralized water qs	100 ml
pH adjusted to between 7 and 9	

EXAMPLE 6 : Shampoo

5

Ciclopiroxolamine or octopiroxolamine)
) 0.5 to 2%
Crotamiton)
Triethanolamide alkyl ether sulphate	
(30% sol.)	20 to 50%
Coconut fatty acid dihydroxyethanolamide	
Disodium ethylenediamine	0.15 %
Sodium chloride (qs viscosity)	1%
Fragrance	
Purified water qs	100 g

10 It is important to ensure that the pH of these shampoos is adjusted to about 7-9 for reasons of efficacy and better solubilization of the active agents. It is clearly understood that these formulations are not limiting and that it is important to promote the compatibility of the surfactants with the 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton combination according to the invention.

- 14 -

EXAMPLE 7 : Hair lotion

Octopiroxolamine)
or) 0.5 to 2%
Ciclopiroxolamine)
Crotamiton	0.5 to 2%
Laurylpyridinium chloride	0.01 to 0.100
Dimethicone copolyol	0.10 to 0.50%
Fragrance	qs
Water/alcohol mixture 30% to 60% vol.	qs 100 ml

5

EXAMPLE 8 : Aerosol solution

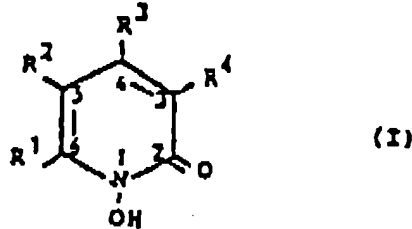
Octopiroxolamine)
or) 0.5 to 2%
Ciclopiroxolamine)
Crotamiton	0.5 to 2%
Cyclomethicone	1 to 5%
Methylol	30 ml
70% N-hydroxyethylacetamide	1 to 5%
Ethyl alcohol	50 ml
Demincralized water	qs 100 ml
Nitrogen qs 9 bar for pressurization in aerosol can.	

- 15 -

0771187

CLAIMS

1. Combination product, characterized in that it consists of a combination of, on the one hand, an
5 antifungal agent selected from 1-hydroxy-2-pyridones of general formula I:



10

- in which R₁ represents a saturated hydrocarbon-based residue having from 6 to 9 carbon atoms,
15 one of the residues R₂ and R₄ represents a hydrogen atom and the other represents a hydrogen atom or a methyl or ethyl group, and R₃ represents an alkyl residue having 1 or 2 carbon atoms,
and their physiologically acceptable salts,
20 and, on the other hand, crotamiton, as potentiator of the activity of the antifungal agent.

2. Product according to Claim 1, characterized in that, in the general formula I, R₁ is an alkyl or cycloalkyl residue,
25 it being possible for the said cycloalkyl residue to be linked to the pyridone ring via an alkylene, or alternatively to be substituted with an alkyl group.

3. Product according to Claim 1, characterized in that, in the general formula I, R₁ is an aromatic
30 radical, optionally substituted with one or more alkyl groups, which can be linked to the pyridone ring via an alkylene residue.

4. Product according to Claim 1, characterized in that the antifungal agent of general formula I is
35 ciclopirox or octopirox, as well as their physiologically acceptable salts, in particular their ethanolamine salt.

5. Product according to ne of Claims 1 to 4, characterized in that the 1-hydroxy-2-

pyridone/crotamiton weight ratio is between 4/1 and 1/4, preferably close to 1.

6. Product containing an antifungal agent selected from the 1-hydroxy-2-pyridones of general formula I, as defined in Claims 1 to 4, and crotamiton, as a combination product for a simultaneous or separate use, or for use spread out over time, for the treatment of fungal skin infections.

7. Dermatological and/or cosmetic composition, characterized in that it contains a synergistic combination of a 1-hydroxy-2-pyridone and crotamiton, as defined in Claims 1 to 5, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

8. Composition according to Claim 7, characterized in that it contains between 0.5 and 4% by weight of the synergistic combination.